

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 643**

51 Int. Cl.:

G01N 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2009 PCT/EP2009/006891**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.04.2010 WO10037497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2009 E 09778690 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2335078**

54 Título: **Aparato para efectuar análisis de forma automática**

30 Prioridad:

01.10.2008 EP 08017274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**DIESSEL, EDGAR;
DORN, INGMAR;
HABIG, MICHAEL;
KÜSTER, MIKE y
OCHMANN, KLAUS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 626 643 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para efectuar análisis de forma automática

La presente invención se refiere a un aparato y un procedimiento para efectuar de forma automática análisis químicos, bioquímicos y biológicos.

5 En la técnica anterior son bien conocidos los analizadores automatizados, y los laboratorios de diagnóstico los utilizan, por ejemplo, para la detección rápida y fiable de analitos en diversas muestras biológicas. Los analizadores se utilizan habitualmente para efectuar una amplia variedad de ensayos, la mayoría de los cuales implican inmunoensayos, que aprovechan la gran afinidad y selectividad de un anticuerpo para su antígeno.

10 Los analizadores con capacidades de rendimiento muy elevadas generalmente tienen forma modular, efectuando cada módulo separado una sola etapa del ensayo. Por ejemplo, comúnmente existen módulos para la manipulación de fluidos líquidos, la incubación, la agitación en vórtex, el transporte, la lectura y el análisis del resultado del ensayo. Estos módulos se interconectan robóticamente para proporcionar una automatización completa.

15 Aunque en la técnica anterior son bien conocidos los sistemas de manipulación de líquidos con placas de microtitulación y los sistemas con placas de microtitulación de una sola función, tales como lavadores, incubadoras, agitadores y lectores, solamente se han desvelado unos pocos ejemplos de analizadores compactos con microplacas totalmente automatizados.

20 En el documento WO 2006/094388 A1 se describe un ejemplo de un analizador integrado de este tipo. Este analizador comprende subsistemas totalmente integrados para la manipulación de líquidos y la lectura óptica, y permite el transporte de placas de microtitulación y la detección en paralelo de varios analitos en una placa de microtitulación, utilizando diferentes características fotométricas. Se utiliza una pluralidad de bandejas de soporte discretas, para contener y transportar placas de microtitulación y otros consumibles de ensayo.

25 El documento EP 0 918 221 B1 desvela un aparato para efectuar ensayos automáticos en muestras, para ensayos ELISA (ensayo enzimático de inmunoabsorción), que está constituido por dos zonas funcionalmente separadas de las cuales la primera, que permite el acceso interactivo al usuario, permite la carga de las muestras, controles, calibraciones, diluyentes y del equipo necesario para efectuar la toma de muestras y las diluciones. El aparato efectúa entonces las operaciones relacionadas con la toma de muestras y las diluciones de las muestras, y transporta la placa a la segunda zona en la que se efectúan el resto de las operaciones, dejándose despejada la primera zona para la carga de series adicionales. El dispositivo se caracteriza además por una serie de recipientes para el almacenamiento de los líquidos auxiliares, para el proceso y para la recogida de lavados y residuos.

30 El documento EP 1 293 781 B1 desvela un aparato de análisis automático para la detección de sustancias objeto en muestras, por ejemplo para análisis de inmunidad utilizando la reacción entre el antígeno y el anticuerpo, y los análisis químico-biológicos. El aparato de análisis automático comprende una porción de reacción para provocar que una sustancia de muestra actúe sobre un reactivo proporcional con la misma, en un recipiente de reacción, una porción de detección para detectar señales derivadas del reactivo, y una porción de limpieza para eliminar la sustancia de muestra o el reactivo que no haya reaccionado, o para limpiar el líquido de reacción una vez que ha finalizado la reacción. Estas porciones de reacción, de detección y de limpieza están dispuestas sobre platos giratorios.

35 El documento EP 0 353 591 B1 desvela un analizador de muestras biológicas semiautomatizado, para efectuar inmunoensayos enzimáticos para anticuerpos humanos de la clase IgE, específicos para un panel de alérgenos preseleccionados en cada una de una pluralidad de muestras biológicas. El analizador comprende un carrusel para posicionar y sujetar una pluralidad de cartuchos de reacción. Cada cartucho de reacción incluye una pluralidad de puntos de ensayo aislados, formados en una matriz bidimensional en una capa de unión en fase sólida, contenida dentro de un pocillo de reacción que está adaptado para contener una muestra biológica sobre la que debe efectuarse un ensayo. El documento US 2006/0110287 y el documento WO 00/08742 desvelan dispositivos en los que pueden transportarse las placas de microtitulación mediante las sondas de manipulación de líquidos.

40 La zona para la introducción de muestras, y el equipo necesario para efectuar la toma de muestras y las diluciones, puede verse sometida a la contaminación y al derrame de líquidos. Una desventaja de los analizadores de la técnica anterior es que, a menudo, está presente un cajón accionado eléctricamente para contener las muestras y el equipo necesario para efectuar la toma de muestras y las diluciones. Es fácil que las contaminaciones descompongan el cajón accionado eléctricamente. Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de un medio de inserción de muestras cuya funcionalidad no se vea afectada por las contaminaciones, o por el derrame de líquidos.

45 Los analizadores también pueden estar sujetos a errores de funcionamiento, a pesar de la operación automática y de la mínima intervención humana. Dado que las muestras y el equipo necesario para la toma de muestras pueden ser muy costosos, especialmente en el caso de ensayos clínicos bioquímicos y/o biológicos, existe la necesidad de reconocer errores operacionales para evitar el desperdicio de sustancias costosas. Los mecanismos para reconocer errores operacionales también deberán tener un bajo costo y ser sencillos, con el fin de evitar el aumento de la complejidad del analizador totalmente integrado que, por lo tanto, ya resulta complejo.

Con el fin de lograr una alta flexibilidad, es necesario integrar en un analizador tanta funcionalidad como sea posible. Por lo tanto, se requieren soluciones para aumentar la funcionalidad sin aumentar la complejidad, el costo y/o la sensibilidad.

5 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un aparato para efectuar análisis automáticamente, que sea flexible y aplicable a una amplia variedad de análisis.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un analizador automático, en el que la intervención humana se reduzca al mínimo y se eviten los errores operacionales.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un analizador automático que comprenda mecanismos eficaces de detección de errores operacionales, con los mínimos medios adicionales.

10 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un analizador automático que sea robusto y que no sea sensible a la contaminación y al derrame de líquidos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un analizador altamente integrado, de baja complejidad.

Sorprendentemente, se ha observado que los objetos anteriores se consiguen mediante un aparato de acuerdo con la reivindicación 1.

15 El aparato, denominado en lo sucesivo analizador, comprende un número de subsistemas, tales como por ejemplo estaciones de manipulación de líquidos, agitación y de incubación térmica, así como un sistema de detección óptica.

20 El analizador automatizado efectúa todas las etapas de detección de analitos en soportes que presentan una pluralidad de células o pocillos, para facilitar el procesamiento en paralelo y ordenado de muestras. Los ensayos químicos para la detección de analitos se efectúan preferentemente en un formato a base de placas de microtitulación. Las placas de microtitulación están disponibles en varios formatos. Algunos formatos de uso común son placas de microtitulación de 96 pocillos (8 filas x 12 columnas), 384 pocillos (16 fila x 24 columnas) y 1536 pocillos (32 filas x 48 columnas), que ocasionalmente pueden dividirse en tiras individuales que contengan una columna o fila de pocillos.

25 El analizador de acuerdo con la invención tiene una unidad de transporte para transportar placas de microtitulación y recipientes, y una unidad de manipulación de líquidos. La unidad de transporte y la unidad de manipulación de líquidos se combinan en una unidad. Por medio de la unidad de transporte, la unidad de manipulación de líquidos puede desplazarse en tres direcciones X, Y y Z en el interior del analizador y, por lo tanto, puede desplazarse hacia los pocillos individuales de las placas de microtitulación. Z es la dirección de la fuerza de la gravedad, y X e Y son las direcciones a lo largo del plano vertical a la dirección Z. La unidad de manipulación de líquidos está dispuesta por encima del subsistema.

30 La unidad de manipulación de líquidos comprende al menos dos sondas, diseñadas de forma móvil, para absorber y liberar líquidos, con el fin de poder efectuar diversas operaciones de manipulación de líquidos al mismo tiempo. Las sondas se extienden hacia abajo en la dirección Z, desde un soporte móvil superior. En una realización preferida están presentes 4 sondas de manipulación de líquidos, pudiendo ajustarse el espacio de separación entre dos sondas colindantes al menos en una dirección, lo que permite la localización directa e independiente de los pocillos individuales.

35 Por lo general, las sondas se cargan con líquidos a través de bombas de jeringa. En las puntas de dichas sondas, pueden fijarse unas puntas de pipeta desechables, de una caja de puntas de pipeta, al presionar la sonda de manipulación de líquidos hacia una abertura en la punta de pipeta, estableciendo de ese modo un sello entre la punta de pipeta y la sonda de manipulación de líquidos. Estas puntas desechables pueden desmontarse de la sonda de líquidos al mover la sonda de manipulación de líquidos en la dirección Z, a través de unas aberturas que tienen un diámetro mayor que el diámetro exterior de la sonda de manipulación de líquidos, y menor que el diámetro exterior de la punta de pipeta desechable.

45 En una realización preferida se desplazan placas y recipientes entre los subsistemas integrados, usando extensiones desmontables. Estas extensiones desmontables pueden fijarse de forma reversible a la unidad de transporte, y pueden sujetar las placas de microtitulación y/o los recipientes.

50 En una realización preferida estas extensiones desmontables se sujetan a las sondas de manipulación de líquidos. Con este fin, las extensiones desmontables presentan preferentemente una cavidad de forma cónica, en la que puede insertarse y sujetarse una sonda de manipulación de líquidos. Unas fuerzas de cierre impiden que la sonda se deslice fuera de la cavidad. En una realización preferida se utilizan dos extensiones desmontables, sujetas a dos sondas de manipulación de líquidos, para sujetar y transportar un objeto particular. Con este fin, la extensión desmontable tiene preferentemente una superficie áspera plana. Los objetos a transportar se retienen entre las superficies opuestas de dos extensiones desmontables. La rugosidad de la superficie aumenta la fricción entre el objeto y la superficie y, por lo tanto, impide que el objeto se deslice.

Adicionalmente, las extensiones desmontables presentan unos medios para la liberación de los mismos con respecto a la unidad de transporte. En una realización preferida, las extensiones desmontables tienen al menos una cavidad adicional, vertical a la dirección Z, en la que puede introducirse un saliente del analizador. Si se sujeta de esta manera una extensión desmontable a un saliente del analizador, y se desplaza hacia arriba la sonda de manipulación de líquidos, se superan las fuerzas entre la cavidad y la sonda de manipulación de líquidos, y la sonda de manipulación de líquidos se desliza fuera de la cavidad, mientras que la extensión permanece fijada al saliente en el analizador. Las extensiones desmontables pueden estar fabricadas, por ejemplo, con metal o con plástico o con una combinación de los mismos.

Los reactivos para el ensayo se almacenan en las placas de microtitulación y/o en recipientes adicionales, y se efectúan reacciones de ensayo en las placas de microtitulación. El aparato puede efectuar todas las etapas de ensayos homogéneos o heterogéneos, tales como la perforación de recipientes para el acceso, la disolución de reactivos, la dilución de muestras, los controles y los patrones, seguidas de la incubación a una temperatura predefinida, la agitación y la lectura utilizando la lectura de absorbancia, turbidimétrica, luminiscente y de fluorescencia, incluyendo el modo de resolución temporal y el modo de polarización de la lectura de fluorescencia, en placas de microtitulación. Así, puede detectarse de forma automática una multitud de diferentes analitos a partir de al menos una muestra.

El sistema de inserción/extracción y de almacenamiento del analizador de la presente invención se caracteriza por la ausencia de cualquier componente eléctrico. Los analizadores conocidos por la técnica anterior se caracterizan, por ejemplo, por mecanismos de apertura y cierre accionados por motor. Por el contrario, el sistema de inserción/extracción del analizador de acuerdo con la invención presenta al menos un cajón, que es móvil y que puede abrirse y cerrarse de manera puramente mecánica. El sistema de inserción/extracción de acuerdo con la invención tiene la ventaja de que no se ve afectado por salpicaduras o por fugas de sustancias.

Los consumibles de ensayo, los reactivos de ensayo y los recipientes pueden colocarse en el cajón, que se encuentra debajo del área del soporte para las sondas de manipulación de líquidos. El cajón puede extraerse desde debajo de dicha área de manipulación de líquidos, para permitir que un operador acceda fácilmente al mismo, por ejemplo para rellenar o reemplazar los consumibles y reactivos en posiciones predefinidas en el cajón.

En una realización preferida, la placa de base del cajón contiene pocillos que definen las posiciones de los recipientes con diferentes huellas. Estos pocillos se caracterizan, en una realización preferida, por una abertura cónica, permitiendo así la fácil inserción y el posicionamiento exacto de los recipientes. Esta placa de base consiste en un material resistente a los productos químicos, tal como acero inoxidable o plástico, o está recubierta con materiales resistentes a productos químicos, tales como poliéster, políster, politetrafluoroetileno o similares. En una realización preferida la placa de base está diseñada en una sola pieza, consiste en una superficie resistente a los productos químicos, y no presenta salientes expuestos, facilitando así la limpieza y la esterilización química.

No se requieren herramientas para intercambiar la placa de base del cajón, al estar fijada la posición de la placa de base por al menos dos medios de sujeción o sujetadores (tales como abrazaderas, tornillos, y similares) que, en una realización preferida, pueden desmontarse a mano. Pueden fijarse al cajón placas de base con al menos dos diseños diferentes, sin la necesidad de herramientas por parte del usuario. Las placas de base con diferentes diseños pueden proporcionar diferencias en la funcionalidad, tales como las utilizadas para efectuar diversos procedimientos de detección y las utilizadas para la calibración gravimétrica de las sondas de manipulación de líquidos. La discriminación de la placa de base instalada en el cajón se consigue preferentemente mediante la detección del patrón de la presencia, o ausencia, de superficies en dicho cajón, usando salientes que se extiendan en la dirección Z desde el soporte para las sondas de manipulación de líquidos, y que puedan desplazarse al menos en una dirección. Estos salientes efectúan al menos un movimiento al menos en la dirección Z, hasta al menos una posición predefinida, hasta que su movimiento se ve detenido cuando entran en contacto con una superficie, o cuando llegan a una posición requerida específica. La trayectoria de desplazamiento del saliente hasta su contacto con una superficie, o hasta que alcanza una posición requerida, se evalúa y se compara con unos valores predefinidos. En una realización preferida, la evaluación de la distancia cubierta por un saliente se determina de acuerdo con el grado en que se acorta la distancia completa que podría cubrir el saliente, cuando el saliente entra en contacto con una superficie o cuando alcanza una posición específica requerida. Los salientes también consisten preferentemente en las sondas de manipulación de líquidos. De este modo puede medirse la superficie de contacto por diferentes medios, como por ejemplo por las pérdidas en las etapas de motores paso a paso, la impedancia eléctrica, la reflexión ultrasónica u óptica, o mediante un sistema a base de presión como se describe a continuación. La presencia o ausencia de superficies puede registrarse mediante los cambios de presión de un gas, que se bombee a través de una boquilla sobre tales superficies. En una realización preferida, las superficies se detectan mediante el uso de una sonda de manipulación de líquidos: se bombea un gas intermitente o continuamente mediante una bomba de jeringa, a través de la sonda de manipulación de líquidos. Un detector de presión está instalado en el interior de las conexiones entre la bomba de jeringa y la sonda de manipulación de líquidos, y detecta la presión, lo que resulta necesario para bombear el gas fuera de la sonda de manipulación de líquidos. Cuando la boquilla de la sonda de manipulación de líquidos se aproxima a una superficie, la abertura de la sonda de manipulación de líquidos se hace más pequeña, o se bloquea por completo cuando la sonda de manipulación de líquidos toca la superficie. Se necesita una mayor presión para bombear el gas al exterior de la sonda de manipulación de líquidos, midiéndose la presión más elevada mediante el detector de presión.

Alternativamente a la emisión de gas a través de la boquilla, también puede aspirarse gas a través de la boquilla. Es conocido el uso de este esquema de detección para detectar superficies de líquido, para determinar el respectivo grado de llenado de un vial o recipiente. Sorprendentemente, se ha observado que también puede aplicarse a la detección de superficies sólidas y, por lo tanto, para la detección de la presencia o ausencia de ciertos elementos dentro del analizador. Varias placas de base pueden presentar salientes en diversas posiciones, cuya presencia puede comprobarse en una realización preferida mediante la sonda de manipulación de líquidos, que se mueve por medio de la unidad de transporte a la correspondiente superficie de un saliente.

El cajón se caracteriza por tener al menos una placa de base a un nivel en la dirección Z. En una realización preferida, el cajón tiene al menos dos placas a diferentes niveles en la dirección Z, que proporcionan espacio de almacenamiento para los consumibles de ensayo, muestras, patrones, controles y recipientes, aumentando así la capacidad de almacenamiento de tales reactivos.

En una realización preferida, la placa de base más inferior está firmemente fijada al cajón. Al menos una placa superior, que es móvil en una dirección con respecto a la placa de base fija más inferior, está dispuesta por encima de la misma. Las placas superiores son preferentemente más pequeñas que la placa más inferior. La unidad de transporte y/o la unidad de manipulación puede acceder directamente a la placa superior. La accesibilidad de las placas inferiores se logra mediante la movilidad de al menos una placa superior, al menos en una dirección perpendicular a la dirección Z. En una realización preferida adicional, el movimiento de dicha placa superior se efectúa mediante al menos un saliente, que se extiende en la dirección Z desde el soporte para las sondas de manipulación de líquidos, y que es móvil al menos en una dirección perpendicular a la dirección Z. En una realización preferida adicional, este saliente consiste en la sonda de manipulación de líquidos, que se mueve en la dirección X o Y, y que mueve la placa superior. En una realización preferida se fijan extensiones desmontables a dichas placas, que facilitan el movimiento de las placas móviles mediante las sondas de manipulación de líquidos. El uso de tales salientes, o sondas de manipulación de líquidos, como un medio para desplazar las placas superiores del cajón significa que pueden omitirse los componentes eléctricos del cajón, lo que facilita el diseño, la limpieza y la esterilización química del aparato, y reduce la probabilidad de efectos perjudiciales debido a líquidos derramados.

El cajón se extrae o se retrae usando los salientes que se extienden en la dirección Z, desde el soporte para las sondas de manipulación de líquidos, y se mueven al menos en una dirección y empujan el cajón o liberan un mecanismo de retención. En una realización preferida los salientes consisten en sondas de manipulación de líquidos, y se mueven en la dirección Z hasta que se alcanza una posición predefinida, moviendo de este modo una palanca que provoca la liberación de un mecanismo de sujeción, y se empuja el cajón hacia fuera mediante un resorte de expansión. En esta realización preferida, el resorte se comprime cuando el operador empuja el cajón hacia dentro.

La posición del cajón se comprueba antes del inicio del procedimiento de ensayo, mediante un sensor de proximidad no fijado al cajón, lo que permite omitir componentes eléctricos del cajón. En una realización preferida, el sensor de proximidad detecta la posición retraída del cajón antes del comienzo del ensayo, y si no puede verificarse esta posición retraída, se le indica al operador que empuje el cajón a su posición retraída, a través de la interfaz de usuario.

En una realización preferida, puede cargarse en el cajón al menos una tira individual de pocillos de microtitulación, que consista en una multitud de pocillos dispuestos en una dirección, por medio de un recipiente con cavidades para recibir y soportar al menos una tira. Este recipiente está fabricado parcial o totalmente con un material de alta conductividad térmica, asegurando así que se obtenga rápidamente el equilibrio térmico de las tiras con el medio ambiente. Tras la transferencia de este recipiente a unos medios de agitación e incubación, a temperaturas predefinidas fuera del cajón, puede descongelarse rápidamente una tira congelada. Tal sistema que comprende dicho recipiente, y dichos medios de agitación e incubación no presentes en el cajón, añade capacidades de calentamiento al cajón, sin aumentar la complejidad del cajón.

El uso de tiras en lugar de placas de microtitulación completas puede tener dos ventajas: en primer lugar, el uso de tiras reduce los requisitos de espacio de almacenamiento, si no se requieren todos los pocillos de una placa de microtitulación. En segundo lugar, las tiras ofrecen una mayor flexibilidad con respecto a la capacidad de combinar diversos reactivos que las placas de microtitulación completas.

Las tiras se sitúan en el recipiente con separaciones entre las tiras individuales, permitiendo así detectar al menos dos etiquetas legibles por máquina, situadas en diferentes tiras presentes en el recipiente. En una realización preferida, las etiquetas legibles por máquina consisten en etiquetas de códigos de barras, y se transporta el recipiente, utilizando las sondas de manipulación de líquidos, a la estación de incubación térmica para la rápida descongelación del material congelado contenido en las tiras.

El analizador de la presente invención comprende adicionalmente un recipiente de descarga desmontable, que en una realización preferida se encuentra en el cajón para facilitar el acceso y el vaciado. El recipiente de descarga se utiliza para desechar consumibles de ensayo usados, tales como las puntas de sonda desechables de manipulación de líquidos, y también podría utilizarse para placas de microtitulación y desechables de ensayo específicos. El nivel de llenado del recipiente de descarga se monitoriza mediante un sensor que no está fijado al cajón, manteniendo así

el cajón libre de componentes eléctricos. En una realización preferida, el sensor consiste en un sensor de ultrasonidos, y el nivel de llenado del recipiente de descarga se comprueba antes de iniciar el procedimiento de ensayo, y, si el volumen restante es menor que el valor predefinido, se le indica al operador que vacíe el recipiente de descarga, a través de la interfaz de usuario.

- 5 La presencia del recipiente de descarga desmontable se verifica mediante los sensores de proximidad, no fijados al cajón, manteniendo así el cajón libre de componentes eléctricos. En una realización preferida, al retraer el cajón se comprueba la presencia del recipiente de descarga y, si no puede detectarse ningún recipiente de descarga, se le indica al operador que coloque un recipiente de descarga en la posición especificada, a través de la interfaz de usuario.

10 El analizador comprende adicionalmente un medio de sensor para comprobar la integridad y/o el posicionamiento correcto de los consumibles de ensayo cargados, tales como los reactivos de ensayo, los consumibles de ensayo desechables, los patrones, los controles y las muestras en el cajón, y/o para comprobar la presencia o ausencia de tapas, tapones o similares. Estos medios funcionan a base de detectar la presencia o la ausencia de superficies. En una realización preferida, se detectan las superficies usando un gas que se bombea mediante una bomba a través de una boquilla, desplazándose la boquilla con su abertura posicionada frontalmente sobre una superficie. Tan pronto como la abertura entra en contacto con la superficie, el diámetro de la abertura cambia, produciendo así cambios en la presión requerida para bombear el gas a través de la abertura. En una realización preferida, la boquilla es parte de la sonda de manipulación de líquidos que detecta superficies, tales como tapones, cubiertas, pantallas, sellos y superficies de cajas de puntas de pipeta, placas de microtitulación, tiras de microtitulación y recipientes. Alternativamente a la emisión de gas a través de la boquilla, también puede aspirarse el gas a través de la boquilla.

20 Mediante la determinación de la distancia del recorrido que una sonda no ha recorrido completamente, debido a su contacto con una superficie, se obtiene un medio adicional para detectar la presencia o ausencia de superficies. Esto se refleja en las pérdidas de paso del correspondiente actuador de pasos que acciona la sonda en la dirección Z. Los salientes que se extienden al menos en una dirección Z, y son móviles al menos en una dirección X/Y, se desplazan al menos en una dirección sobre una distancia predefinida. Si una superficie está presente en la trayectoria de desplazamiento del saliente, su movimiento se detiene antes de que alcance la posición predefinida. Si una superficie está ausente, la sonda recorrerá la distancia completa hasta la posición predefinida. Las diferencias en la posición de una superficie resultarán en diferencias en la distancia de recorrido no cubierta, debido a que la superficie detendrá el saliente. Al comparar la distancia de recorrido detectada con valores predefinidos, es posible identificar los recipientes móviles afectados. La superficie de contacto también puede medirse con diferentes medios, como por ejemplo la impedancia eléctrica, la reflexión ultrasónica u óptica, y similares.

25 En una realización preferida los salientes consisten al menos en una sonda de manipulación de líquidos, que se extiende en la dirección Z desde el soporte para sondas de manipulación de líquidos, y desciende en la dirección Z en las posiciones predefinidas X/Y. En esta realización preferida, se desplaza la sonda de manipulación de líquidos hasta una posición predefinida a una velocidad reducida. En esta realización preferida, se detiene el movimiento de la sonda tan pronto como entra en contacto con la superficie superior de un recipiente, presente en el cajón, y la distancia no cubierta se cuantifica mediante el número de posibles etapas no efectuadas por el motor de accionamiento de la sonda, tan pronto como la sonda regresa a su posición de punto final superior (la posición inicial). En esta realización preferida, se verifica en consecuencia un conjunto de distancias de recorrido predefinidas, correspondientes a las posiciones Z de las placas diana. Las superficies de destino son recipientes de consumo para reactivos de ensayo, consumibles de ensayo, patrones, controles, y muestras y recipientes especificados. Mediante este procedimiento, puede identificarse la carga incorrecta de los componentes de ensayo en el cajón. Adicionalmente, con este enfoque puede detectarse la presencia o ausencia de tapones, tapas, y similares, en consumibles de ensayo.

45 En una realización especial, el analizador de la presente invención contiene adicionalmente medios para leer las etiquetas o marcas legibles por máquina, tales como etiquetas de RFID o de código de barras que permitan la identificación de los consumibles de ensayo. Estos medios no están fijados al cajón, con el fin de mantener el cajón completamente libre de cualquier componente eléctrico. La información correspondiente a las etiquetas legibles por máquina se almacena en una unidad de procesamiento central. Esta información puede incluir: tipo de recipiente, nombre del reactivo, volumen del reactivo, fecha de caducidad, fecha de producción, concentración del reactivo o del patrón, número de serie, identidad del reactivo o del patrón, número de lote o de partida, y similares. La información correspondiente adjunta a las etiquetas puede utilizarse para identificar componentes de ensayo en el cajón, y la identificación de carga correcta en términos de posición y orientación de los componentes de ensayo en el cajón. En particular, la fijación de etiquetas legibles por máquina, de manera no simétrica en un recipiente, permite discriminar entre las traslaciones simétricas del recipiente e identificar la posición de rotación incorrecta de un recipiente, tal como una placa de microtitulación, tiras de pocillos de microtitulación, recipientes de muestras y recipientes de patrón y de control.

60 En una realización preferida, se transporta el recipiente con los componentes de ensayo cargados en el cajón, mediante las sondas de manipulación de líquidos - usando extensiones desmontables fijadas a las sondas de manipulación de líquidos -, hasta la proximidad de un lector de etiquetas de código de barras, donde se lee el código de barras. Esto permite identificar el recipiente y comparar entre la información adjunta y la almacenada, tal como el tipo de recipiente, el nombre del reactivo, el volumen del reactivo, las fechas de caducidad, las fechas de producción, las concentraciones de los reactivos o patrones, los números de serie, la identidad de los reactivos o

patrones, y los números de lote o de partida, etc., con un conjunto predefinido de datos. Este conjunto predefinido de datos depende de los parámetros de ensayo predefinidos y específicos, tales como por ejemplo los números de muestra, los tipos de ensayo, los números de réplica, las definiciones de los patrones, las definiciones de los controles y los factores de dilución seleccionados por el operador. En esta realización preferida con todos los parámetros predefinidos en su intervalo requerido, se efectúan ensayos predefinidos. Si los parámetros no están dentro del intervalo requerido, o un código de barras no es legible, no se lleva a cabo el ensayo y se le informa al usuario del error en cuestión, la razón del error y las formas más sencillas de corregirlo, a través de la interfaz de usuario.

El recipiente lleno de líquido puede sellarse con medios de sellado, tales como una película, papel metalizado, tapones y tapas. Estos medios de sellado pueden perforarse y abrirse si se aplica presión localizada sobre los medios de sellado. La perforación de los medios de sellado puede efectuarse mediante una estación de perforación separada. La perforación se efectúa preferentemente mediante las sondas de manipulación de líquidos. En una realización preferida, la perforación de los medios de sellado se consigue mediante sondas de manipulación de líquidos, con puntas desmontables diseñadas especialmente, y, en particular con puntas de pipeta desechables, que se caracterizan por tener un área de contacto más pequeña entre los medios de sellado y la punta, en comparación con las sondas de dispensación de líquido.

El analizador comprende adicionalmente un medio para agitar las placas de microtitulación y los recipientes, con el fin de asegurar la mezcla eficaz de los líquidos. El medio de agitación está situado preferentemente en la zona accesible de las sondas de manipulación de líquidos, alejadas del cajón retráctil que contiene los consumibles de ensayo, manteniendo así el cajón libre de componentes eléctricos. Este medio de agitación incluye un soporte, al que los actuadores pueden desplazar al menos en una dirección, moviéndose las placas de microtitulación contenidas en el soporte junto con el mismo. Puede lograrse un aumento de la eficiencia de mezcla de al menos dos fluidos diferentes, en una placa de microtitulación, por medio de unos salientes que pueden desplazarse al menos en una dirección, y que están inmersos parcial o totalmente en el líquido contenido en la placa de microtitulación en los medios de soporte móviles. La placa se mueve al menos en una dirección perpendicular a la dirección de la extensión de los salientes. En una realización preferida, los salientes consisten en sondas de manipulación de líquidos. En una realización preferida adicional, se fijan unas puntas de pipeta desechables a dichas sondas de manipulación de líquidos, y se sumergen en el líquido presente en la placa de microtitulación desplazada.

La incubación de las placas de microtitulación y los recipientes a temperaturas predefinidas se consigue por medio de unos soportes calentados, sobre los que pueden colocarse las placas de microtitulación y los recipientes. La obtención del equilibrio térmico entre el soporte calentado y la placa de microtitulación, o el recipiente, se acelera por la presencia de un material térmicamente conductor, entre el soporte calentado y las placas de microtitulación, o por un recipiente que asegure el contacto. En una realización preferida, los soportes calentados están situados dentro del soporte de agitación.

La detección de características ópticas, tales como absorbancia, las características nefelométricas o turbidimétricas, luminiscencia, fluorescencia, polarización de fluorescencia y fluorescencia resuelta en el tiempo de analitos, o de entidades químicas dependientes de analitos, se lleva a cabo mediante un subsistema de lectura óptica. En una realización preferida, este subsistema de lectura óptica se encuentra en un segundo cajón dentro del analizador automatizado, estando separado dicho cajón del cajón con los componentes de ensayo. El cajón con el subsistema de lectura óptica permite el acceso ocasional al sistema de lectura óptica, con fines de mantenimiento y de actualización y para permitir la colocación precisa del sistema de lectura óptico, una vez que se ha retraído el cajón. El posicionamiento preciso del subsistema de lectura óptica facilita la interacción entre el sistema de manipulación de líquidos y el lector óptico, en particular cuando el sistema de manipulación de líquidos transporta placas de microtitulación o recipientes hasta el subsistema de lectura óptica.

El subsistema óptico permite detectar condiciones de transferencia y almacenamiento de líquidos, mediante la detección de las características ópticas de los pocillos y su comparación con características ópticas predefinidas relacionadas con el tipo de ensayo, el volumen total de los pocillos y el tipo de placa de microtitulación, permitiendo así identificar volúmenes totales y tipos de placas de microtitulación erróneos. En una realización preferida, el parámetro óptico consiste en la altura de medición óptica, que se determina mediante la variación de la distancia entre los medios de captación de luz y la placa de microtitulación, y la detección de la altura con un punto extremal o de inflexión en la intensidad de luz captada. Esta altura depende de las características de las placas y del volumen de líquido en la placa de microtitulación y, por lo tanto, permite identificar volúmenes y tipos de placas de microtitulación erróneos.

Para la detección de analitos, son importantes los tiempos iguales de incubación, en particular para las operaciones que tienen lugar pocillo a pocillo y no sobre placas enteras. El lapso de tiempo entre cada operación depende de la posición de los pocillos en la placa de microtitulación, y puede conducir a diferencias en las señales obtenidas debido a diferencias en los tiempos de incubación. A fin de evitar estas diferencias en los tiempos de incubación, a cada pocillo se le otorga una etiqueta que indica el tiempo de inicio de una etapa operacional. La siguiente etapa para cada pocillo se lleva a cabo en el transcurso de un periodo de tiempo predefinido, en relación con el inicio de la anterior etapa operacional para cada pocillo.

Las reacciones de detección de analitos, que resultan en un cambio al menos en un parámetro detectable como una función del tiempo de incubación, se analizan por medio de un procedimiento de punto final o un procedimiento de lectura cinética. El procedimiento de punto final se caracteriza ya sea por una sola lectura de cada pocillo de reacción, tras un tiempo de reacción específica de acuerdo con la etiqueta temporal específica en cuestión, o bien se detiene la reacción de detección al añadir una solución de parada a los pocillos de reacción, antes de transferir la placa de reacción al lector de microplacas para la lectura. El procedimiento de lectura cinética comprende la detección repetida del parámetro detectable en cuestión, calculando la primera derivada y aplicando la regresión lineal a por lo menos dos puntos de datos de la primera derivada, reduciendo de esta manera los errores.

El analizador también comprende medios opcionales para separar una fase sólida de un líquido, que en una realización preferida consiste en perlas magnéticas que se separan del líquido mediante la aplicación de campos magnéticos. Los campos magnéticos pueden aplicarse, por ejemplo, por medio de un dispositivo que comprenda una pluralidad de imanes, estando dispuestos los imanes en una matriz correspondiente a los pocillos individuales de una placa de microtitulación. Alternativamente, las sondas magnéticas pueden fijarse a la unidad de transporte. Estas sondas pueden apalancar y liberar partículas magnéticas.

El analizador de acuerdo con la invención está controlado por un procesador de datos. Éste puede ser, por ejemplo, un ordenador con correspondientes entradas y salidas para controlar el subsistema, para grabar, y almacenar datos y para interactuar con un usuario. Los expertos en la materia de la tecnología de automatización están familiarizados con los dispositivos de procesamiento de datos para la programación, el control y la regulación de procesos automatizados. Preferentemente se usan interfaces conocidas, tales como RS232, USB, CAN bus, y similares, para el proceso de comunicación, es decir el intercambio de señales entre la unidad de procesamiento de datos y el subsistema del analizador.

El operador interactúa con el dispositivo a través de una interfaz de usuario, que en una realización preferida consiste en una pantalla de cristal líquido (LCD) sensible al tacto. El operador puede elegir entre una combinación de protocolos de ensayo predefinidos, o él mismo puede idear un protocolo de ensayo personalizado. Este protocolo proporciona una elección entre diversos parámetros de ensayo, tales como números de muestras, tipos de ensayo, número de réplica, patrones, controles y factores de dilución. Dependiendo de los parámetros de ensayo seleccionados, se determinan los reactivos, controles, patrones y consumibles de ensayo requeridos, y se le indica al operador que cargue los consumibles, reactivos, controles, patrones y muestras de ensayo en posiciones predefinidas y especificadas en el cajón del aparato, a través de la interfaz de usuario. Se retrae el cajón hacia el dispositivo, y se verifican la posición, identidad, orientación, composición y estado correctos de los consumibles y reactivos de ensayo, y se leen las etiquetas legibles por máquina en la muestra y los consumibles y reactivos de ensayo. Si se detectan errores en la posición, identidad, orientación, composición y estado de los consumibles de ensayo, se informa al operario de los errores, la razón de los errores y las maneras más sencillas de corregirlos. Si se confirman la posición, identidad, orientación, composición y estado correctos de los consumibles de ensayo, el analizador comienza a efectuar tareas tales como la perforación del recipiente y el transporte de volúmenes predefinidos de los reactivos, muestras, controles y patrones de ensayo en una placa de microtitulación. Entonces, se transporta la placa a lo largo de una trayectoria predefinida entre los subsistemas integrados, tales como los de agitación, incubación térmica, separación de la fase sólida y lectura óptica, determinándose una o más características ópticas tales como la absorbancia, luminiscencia, fluorescencia, polarización de la fluorescencia, o la fluorescencia resuelta en el tiempo, de un pocillo, permitiendo así llegar a una conclusión acerca de las características del analito, y almacenarla y representarla visualmente junto con otros valores predefinidos.

El analizador automatizado se controla por medio de un software que puede iniciarse remotamente mediante una correspondiente red, permitiendo así la combinación completa y automatizada del analizador y de un sistema de suministro de muestras automatizado. El software puede importar archivos en formatos comunes, tales como ASCII, y almacenar los resultados en combinación con información adicional, tal como códigos de error, especificaciones de reactivos y especificaciones de lectura óptica, en formatos comunes tales como ASCII.

El analizador es modular; los subsistemas pueden intercambiarse fácilmente. En el analizador pueden integrarse subsistemas comercialmente disponibles. A modo de subsistema de manipulación de líquidos puede utilizarse, por ejemplo, la estación de trabajo robótica X100-1-4 comercializada por la compañía Xiril AG (Hombrechtikon, Suiza), que comprende la funcionalidad necesaria para efectuar las operaciones descritas en el presente documento, tales como la dispensación de líquido, la captación y la liberación de puntas y extensiones de pipeta, el transporte de placas y recipientes de microtitulación, la aplicación de un flujo de gas y un medio de detección de la presión, para detectar superficies, y así. A modo de subsistema de lectura óptica puede utilizarse, por ejemplo, Pherastar Plus comercializado por la compañía BMG Labtech GmbH (Offenburg, Alemania), que comprende la funcionalidad necesaria para efectuar las operaciones descritas en el presente documento, tales como la detección de características ópticas, tales como la absorbancia, luminiscencia, fluorescencia, polarización de fluorescencia y fluorescencia resuelta en el tiempo.

La presente invención aborda la necesidad de efectuar la detección de analitos sin personal de laboratorio experto, y sin ningún tipo de procesos auxiliares de suministro de líquido o eliminación de residuos. Representa un aparato compacto, que puede hacer funcionar personal con poca formación, solo requiere conexiones eléctricas estándar, se anticipa a los errores y detecta los mismos, reduce las consecuencias del derrame de líquidos y es fácil de limpiar.

La presente invención se explica con más detalle con la ayuda de las figuras adjuntas, que se refieren a una realización concreta, sin estar por ello limitada a la misma.

5 La Figura 1 muestra una vista en perspectiva frontal de una realización del analizador de acuerdo con la invención. El dispositivo se opera a través de una pantalla (101) sensible al tacto. Un cajón (102) proporciona al usuario acceso físico al dispositivo. Por lo demás el dispositivo está protegido de los efectos externos por una carcasa (103).

La Figura 2 muestra una vista en perspectiva del lado trasero de un analizador, en el que está situado el conmutador principal (201) para encender y apagar el dispositivo.

10 La Figura 3 muestra una vista en perspectiva frontal del analizador, sin su carcasa. La pantalla (101) sensible al tacto se utiliza para operar el dispositivo. El cajón (102) puede abrirse para suministrar muestras y reactivos al dispositivo. La unidad de transporte comprende un soporte (301) que puede moverse en dos direcciones (X e Y), que son verticales a la fuerza de la gravedad y entre sí. Unas sondas de manipulación de líquidos (302), que también pueden desplazarse verticalmente al plano X, Y (en la dirección Z), están fijadas al soporte. El dispositivo tiene un subsistema de lectura óptica (303) para detectar características ópticas, tales como la absorbancia, luminiscencia, fluorescencia, polarización de fluorescencia y la fluorescencia resuelta en el tiempo.

15 La Figura 4 muestra una vista en perspectiva posterior del analizador, sin su carcasa. Adicionalmente a los elementos ya representados en la Figura 3, la Figura 4 también muestra un cajón (502) en el subsistema de lectura óptica, al interior del cual la unidad de transporte puede transportar las placas de microtitulación para el análisis óptico. El subsistema de lectura óptica está preferentemente contenido en un cajón (501), para permitir retirarlo del analizador para su mantenimiento, o para otros fines (véase también la Fig. 14).

20 La Figura 5 muestra una vista superior de un analizador de acuerdo con la invención, sin su carcasa. El cajón contiene unas placas de base y superior (601, 808) para sujetar placas de microtitulación, reactivos de ensayo y recipientes. Fuera del cajón están situados un dispositivo para retirar puntas de pipeta (602), así como unas estaciones de agitación y de incubación (603).

25 La Figura 6 muestra una vista frontal de un analizador de acuerdo con la invención, sin la carcasa. Adicionalmente a los elementos ya mostrados en las figuras anteriores, la Figura 6 también muestra un dispositivo de lectura (701), con el que pueden leerse las etiquetas de identificación en las placas de microtitulación. En el presente caso, se trata de un lector de código de barras para leer códigos de barras, fijados por ejemplo a las placas de microtitulación.

30 La Figura 7 muestra un cajón de acuerdo con la invención, para suministrar al analizador muestras y reactivos desde arriba. Incluye una placa superior (808) que puede desplazarse en la misma dirección que la placa inferior, firmemente unida al cajón. La placa superior es más pequeña que la placa inferior. Unas barras de guía (807) permiten desplazar la placa superior hasta que alcanza un medio de anclaje (810). Un recipiente de descarga (801) está dispuesto en el cajón, para recibir residuos. Unos pocillos están presentes para recibir unas placas de microtitulación (802) y unos recipientes (803), para recibir las muestras a analizar. En el ejemplo de la Figura 7 el cajón contiene dos placas de microtitulación (805) de 384 pocillos en su zona delantera, y una placa de microtitulación (806) de 96 pocillos en su zona central. La placa de base también contiene dos cajas (804) con 96 puntas de pipeta.

35 La Figura 8 muestra una vista en perspectiva posterior de un cajón de acuerdo con la invención. Adicionalmente a los elementos ya mostrados en la Figura 7, la Figura 8 muestra un dispositivo de retención (809) en forma de cuña, con un rebaje que se utiliza para fijar el cajón dentro del analizador.

40 La Figura 9 muestra una vista ampliada del dispositivo de retención (809) de la Figura 8. Adicionalmente, se muestra una palanca (111) que está unida al analizador fuera del cajón, y que puede engancharse al rebaje del dispositivo de retención (809) por medio de un saliente. También puede observarse un saliente móvil (112), que puede elevar el saliente de la palanca (111) fuera del rebaje del dispositivo de retención (véase también la Fig. 10). El saliente (112) diseñado de forma móvil es preferentemente una sonda de manipulación de líquidos.

45 La Figura 10 muestra la misma sección que la Figura 9, excepto que el saliente móvil (112) ha liberado la palanca de su anclaje en el dispositivo de retención. El saliente (112) diseñado de forma móvil es preferentemente una sonda de manipulación de líquidos.

50 La Figura 11 muestra una sección ampliada del analizador de acuerdo con la invención, adicionalmente a los elementos ya mostrados en las figuras anteriores. La Figura 11 también muestra un dispositivo de lectura de código de barras (701) inclinado. Con la ayuda de un sensor de ultrasonidos (132) puede comprobarse el nivel de llenado del recipiente de residuos. Los sensores de proximidad (133, 134) detectan la presencia del cajón del sistema de inserción/extracción, y las extensiones desmontables.

55 La Figura 12 muestra una sección ampliada del analizador de acuerdo con la invención. Adicionalmente a los elementos ya mostrados en las figuras anteriores, la Figura 12 también muestra una extensión desmontable

(141), que está posicionada por separado de los salientes móviles y que tiene unos salientes horizontales (142), que se utilizan para mantener y superar las fuerzas adhesivas entre las sondas de manipulación de líquidos y las extensiones desmontables. Adicionalmente, se muestra un elemento de sensor en forma de un sensor de proximidad (143).

5 La Figura 13 muestra una sección ampliada del analizador de acuerdo con la invención. Este es un medio de agitación e incubación (602), que está equipado con unos soportes (162). Una placa de microtitulación está situada en el soporte de la izquierda. La topografía de los soportes está adaptada a las dimensiones de las placas de microtitulación, por ejemplo una superficie plana para placas de microtitulación con fondo para pocillos planos, o una placa con cavidades de forma cónica para aceptar pocillos de forma cónica, por ejemplo desde una
10 placa de microtitulación 384 de bajo volumen.

La Figura 14 muestra una realización preferida del analizador de acuerdo con la invención, en la que puede retirarse el subsistema de lectura óptica del analizador, para el mantenimiento y otros propósitos, a través de las barras de guía (501).

15 La Figura 15 muestra una vista en perspectiva superior de un cajón de acuerdo con la invención, en la que se ha retirado la placa de base (601). El cajón y la placa de base están diseñados de tal manera que puedan conectarse entre sí, y separarse mutuamente, sin el uso de herramientas, de modo que un operador pueda intercambiar fácilmente la placa de base.

20 La Figura 16 muestra una vista en perspectiva de un cajón de acuerdo con la invención, para suministrar muestras y reactivos al analizador. En esta figura, se ha intercambiado la placa de base de la Figura 7 por una placa de base que contiene elementos de determinación gravimétrica (231).

25 La Figura 17 muestra una vista superior (a) y una vista inferior (b) de un recipiente para tiras. El recipiente tiene unas cavidades (241), en las que pueden introducirse las tiras. La sección inferior de la figura muestra el lado inferior de una realización preferida de un recipiente para tiras, en la cual se contienen las cavidades para recibir las tiras en un soporte fabricado con un material (242) de alta conductividad térmica que permite un rápido equilibrio térmico.

30 La Figura 18 muestra una realización preferida de una extensión desmontable, con una cavidad cónica (272) en la dirección Z, que puede formar un contacto adhesivo con los salientes móviles. El saliente diseñado de forma móvil es preferentemente una sonda de manipulación de líquidos. Adicionalmente, la extensión desmontable tiene unas cavidades (271) en una dirección vertical a la dirección Z, en las que encajan los salientes de los soportes para las extensiones desmontables, a fin de poder tirar de las extensiones desmontables en sentido opuesto a los salientes móviles.

Números de referencia

	101	pantalla sensible al tacto
	102	cajón
35	103	carcasa
	111	palanca con un saliente para retener el cajón en el analizador
	112	saliente diseñado de forma móvil
	132	sensor ultrasónico
	133	sensor de proximidad
40	134	sensor de proximidad
	141	extensión desmontable
	142	salientes horizontales
	143	sensor de proximidad
	162	soporte
45	201	conmutador principal
	231	dispositivo de pesaje para la determinación gravimétrica
	241	cavidad
	242	soporte fabricado con un material térmicamente conductor
	271	cavidades en una dirección vertical a la dirección Z
50	272	cavidad cónica en la dirección Z
	301	brazo móvil del dispositivo de pipeteado
	302	sonda de manipulación de líquidos
	303	subsistema de lectura óptica
	501	cajón para contener el subsistema de lectura óptica
55	502	cajón del subsistema de lectura óptica
	601	placa de base
	602	dispositivo para retirar las puntas de pipeta
	603	estación de agitación y de incubación
	701	dispositivo de lectura de código de barras

ES 2 626 643 T3

	801	recipiente de descarga
	802	pocillos para recibir placas de microtitulación
	803	recipiente para recibir muestras a analizar
	804	soporte de puntas de pipeta desechables
5	805	placa de microtitulación
	806	placa de microtitulación
	807	barras de guía
	808	placa superior
	809	dispositivo de retención para el cajón
10	810	medios de anclaje

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para efectuar automáticamente análisis químicos, bioquímicos o biológicos en placas de microtitulación, que comprende al menos
- 5 - subsistemas para efectuar diferentes operaciones en placas de microtitulación, seleccionadas del grupo que comprende la agitación, la incubación térmica y la lectura óptica para la detección de características ópticas;
- un subsistema de transporte (301) para el movimiento automatizado de placas de microtitulación en tres direcciones X, Y y Z, con el fin de transportar las placas desde un subsistema a otro subsistema dentro del aparato, y para desplazar unos medios de manipulación de líquidos (302) en las tres direcciones X, Y y Z; **caracterizado porque**
- 10 - los medios de manipulación de líquidos (302), que comprenden al menos dos sondas de manipulación de líquidos diseñadas de forma móvil, que pueden efectuar varias operaciones de manipulación de líquidos al mismo tiempo, en el que dichos medios de manipulación de líquidos están integrados en el subsistema de transporte;
- 15 - un subsistema de inserción/extracción que comprende al menos un cajón (102) para la inserción, retirada y almacenamiento de placas de microtitulación, y otros equipos para las operaciones de toma de muestras y de dilución, en el que dicho subsistema de inserción/extracción se acciona mecánicamente por medio del subsistema de transporte, y está libre de componentes eléctricos implementados en ese subsistema.
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el al menos un cajón se empuja hacia el interior del analizador, hacia un elemento de resorte, y se fija en el analizador por medio de un dispositivo de retención que pueden liberarse mediante el subsistema de transporte.
- 20 3. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** al menos un cajón comprende al menos dos placas, estando firmemente conectada la placa más inferior al cajón, mientras que las placas superiores son más pequeñas que la placa más inferior y están diseñadas para ser móviles al menos en una dirección con respecto a la placa más inferior, y pueden desplazarse mediante un saliente en la unidad de transporte.
- 25 4. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el transporte de placas de microtitulación se lleva a cabo por medio de unas extensiones desmontables, que pueden conectarse de forma reversible a las sondas de manipulación de líquidos.
- 30 5. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente un recipiente fabricado con un material de alta conductividad térmica, para la recepción de tiras, **caracterizado porque** las tiras se disponen en el recipiente de tal manera que un lector de código de barras inclinado pueda leer la totalidad de los códigos de barras, cada uno fijado a un lado de cada tira.
- 35 6. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** el subsistema de lectura óptica está montado en un cajón adicional.
7. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende adicionalmente un lector de RFID, para leer las etiquetas de RFID fijadas a los consumibles de ensayo.
- 40 8. El aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente medios para comprobar la presencia o ausencia, o el posicionamiento correcto, de los elementos dentro del analizador, en el que la comprobación se lleva a cabo mediante el registro de los cambios de presión que se producen cuando una boquilla, desde la cual se emite gas o hacia la cual se aspira gas, se aproxima a una superficie que cambia la sección transversal de flujo de la boquilla.
- 45 9. Un procedimiento para llevar a cabo automáticamente análisis químicos, bioquímicos o biológicos, **caracterizado porque** se utiliza un aparato de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque**, después de introducir un líquido en un recipiente, una sonda de manipulación de líquidos con una punta desechable fijada permanece en el recipiente durante un tiempo predefinido durante el cual se agita el recipiente.
- 50 11. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 10, **caracterizado porque**, cuando se llevan a cabo operaciones secuenciales en pocillos individuales de las placas de microtitulación, se registran los momentos temporales de las operaciones en cuestión, con el fin de garantizar un periodo idéntico de tiempo entre dos operaciones para todos los pocillos.

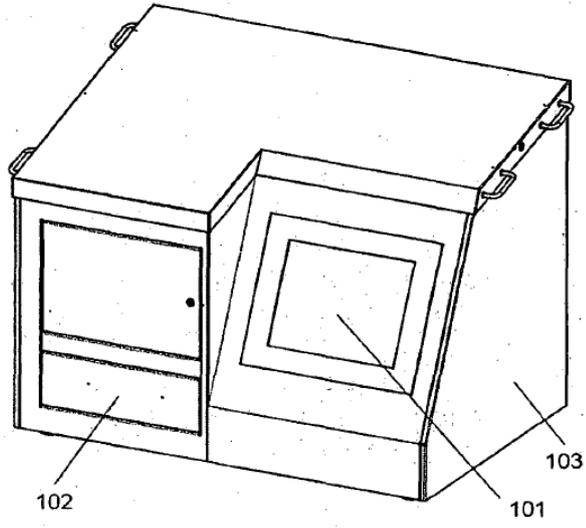


Fig. 1

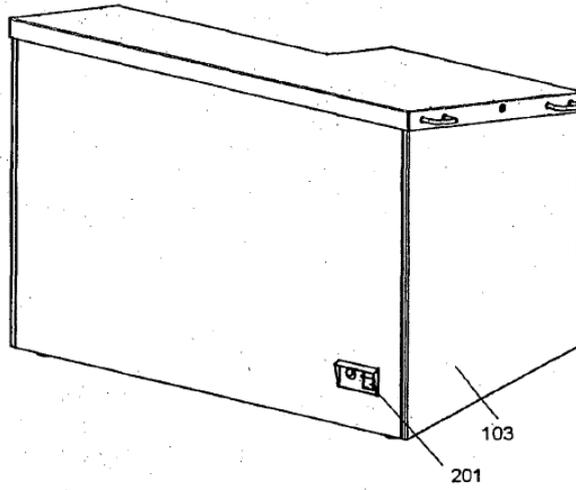


Fig. 2

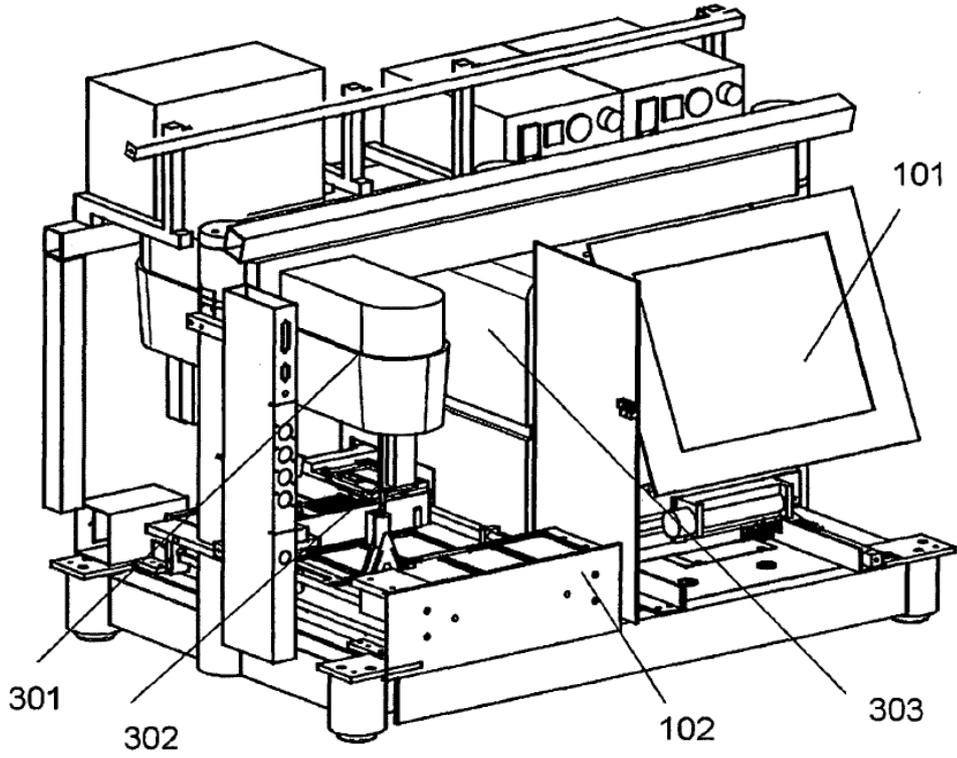


Fig. 3

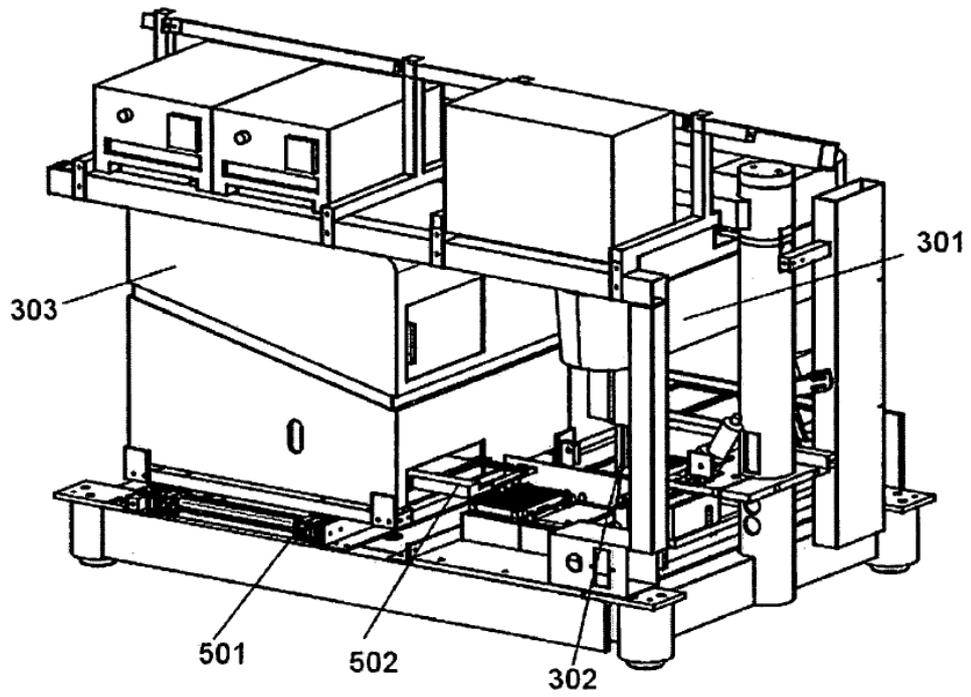


Fig. 4

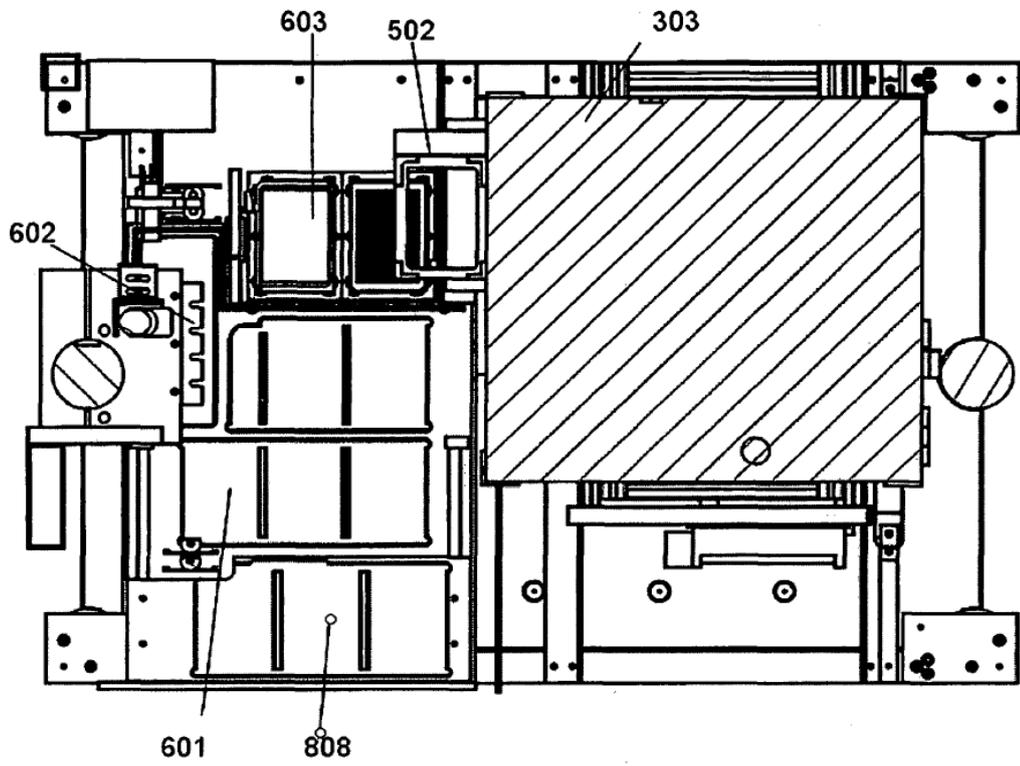


Fig. 5

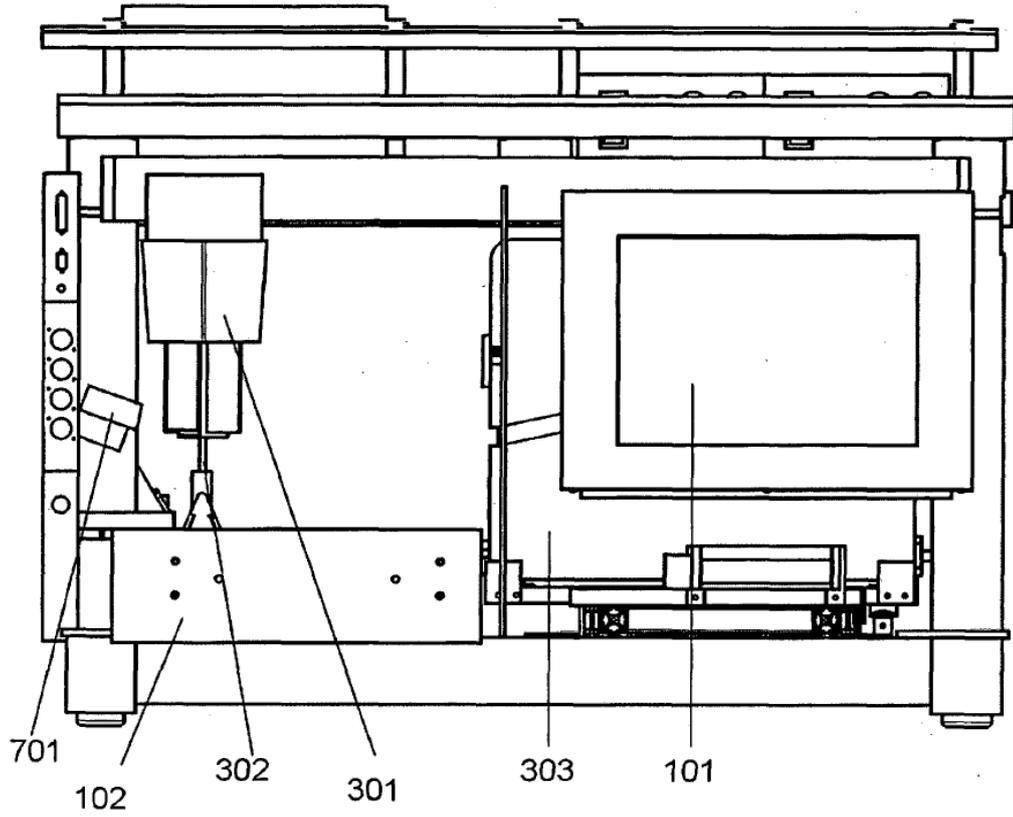


Fig. 6

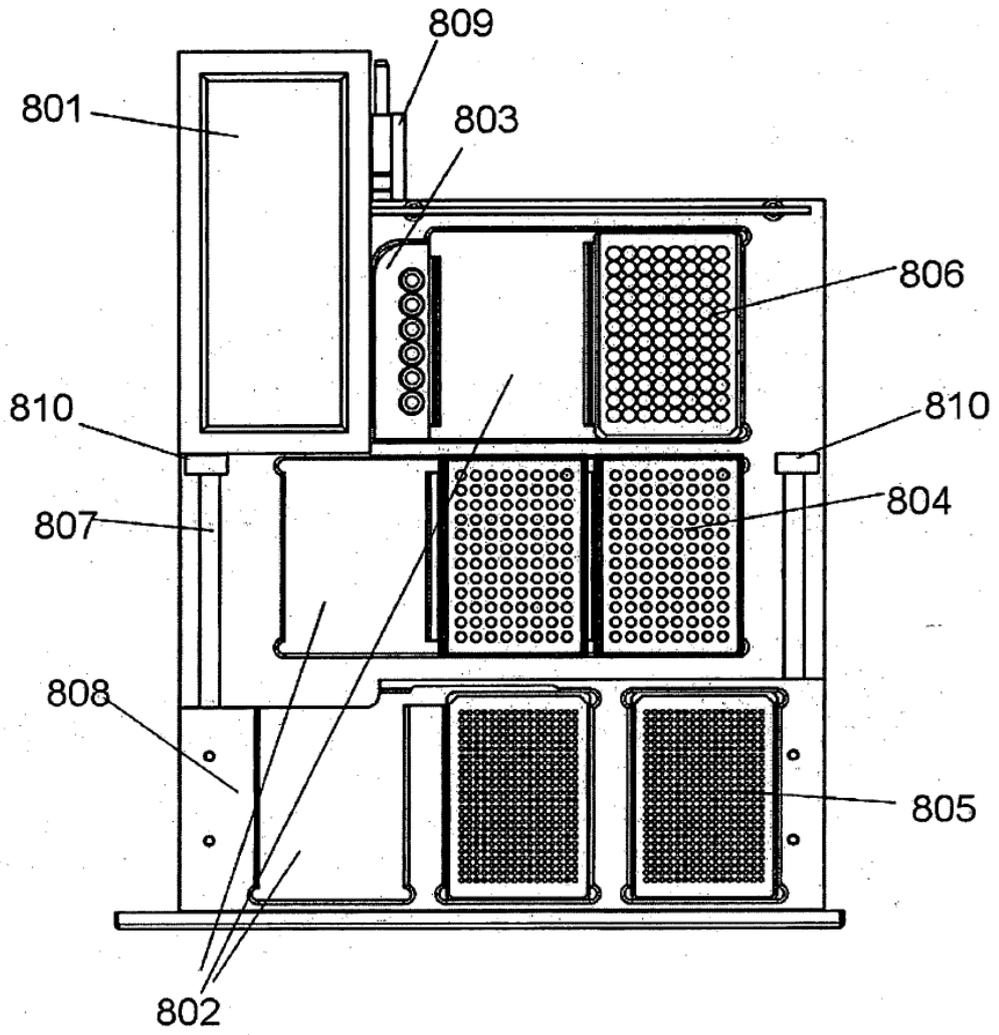


Fig. 7

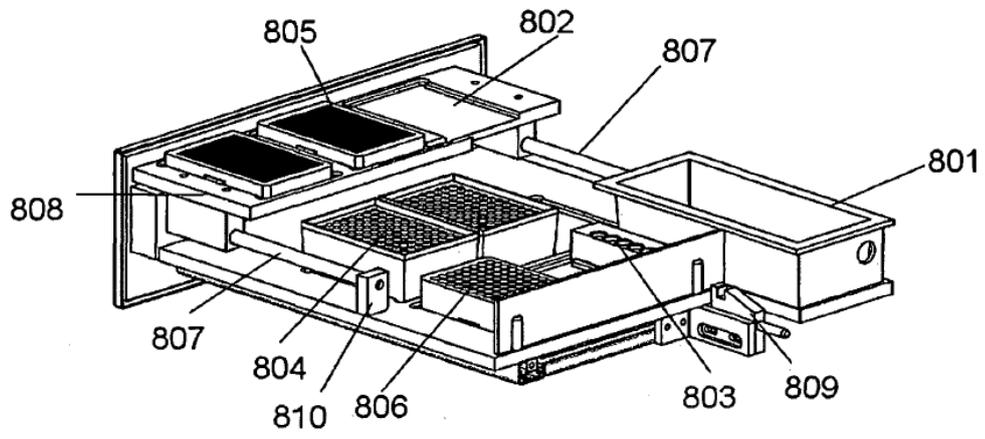


Fig. 8

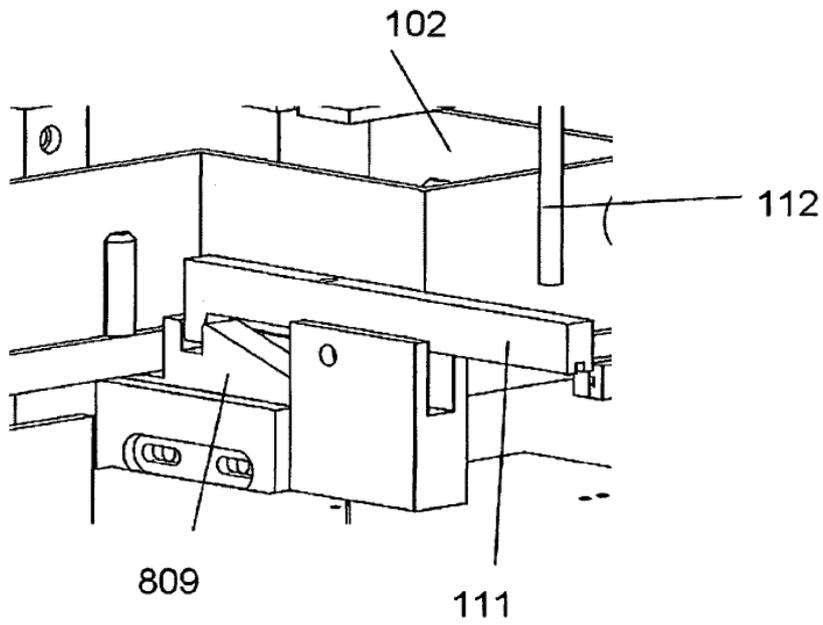


Fig. 9

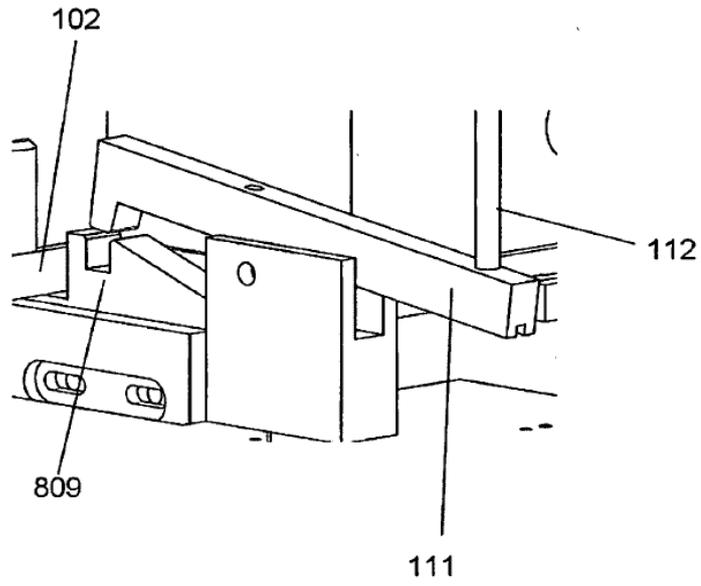


Fig. 10

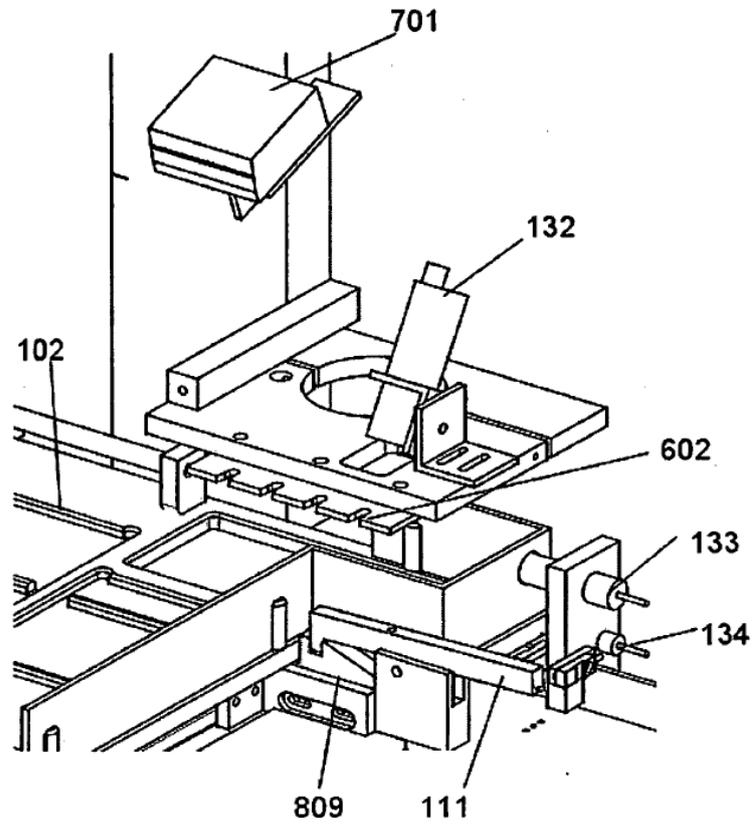


Fig. 11

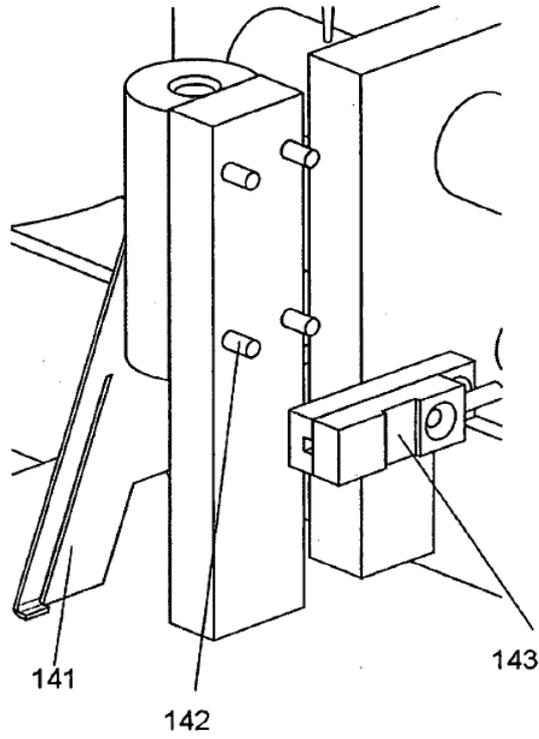


Fig. 12

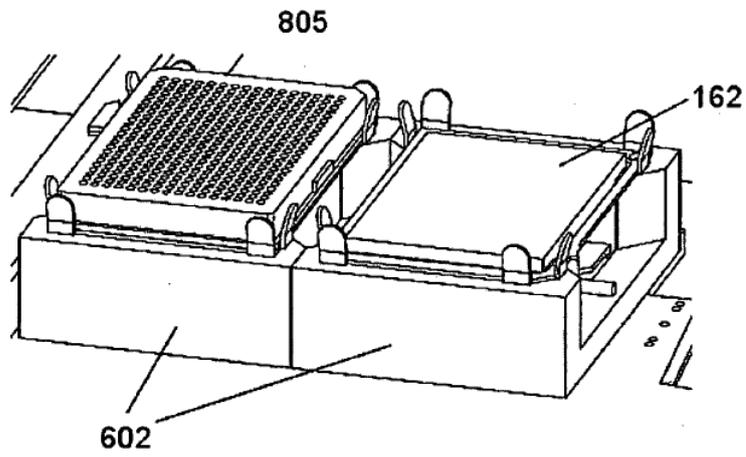


Fig. 13

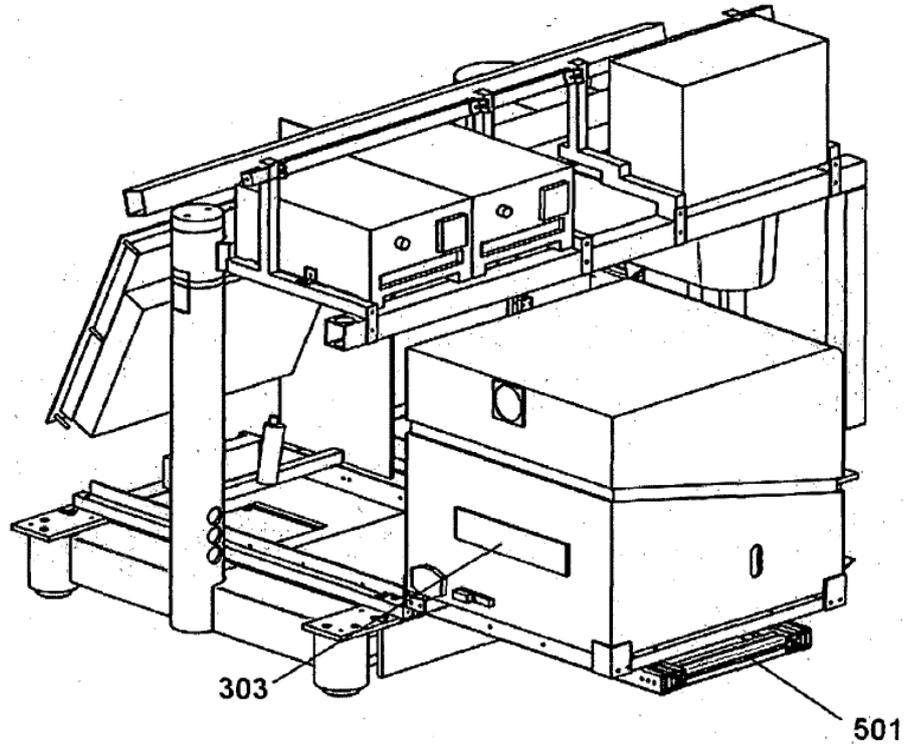


Fig. 14

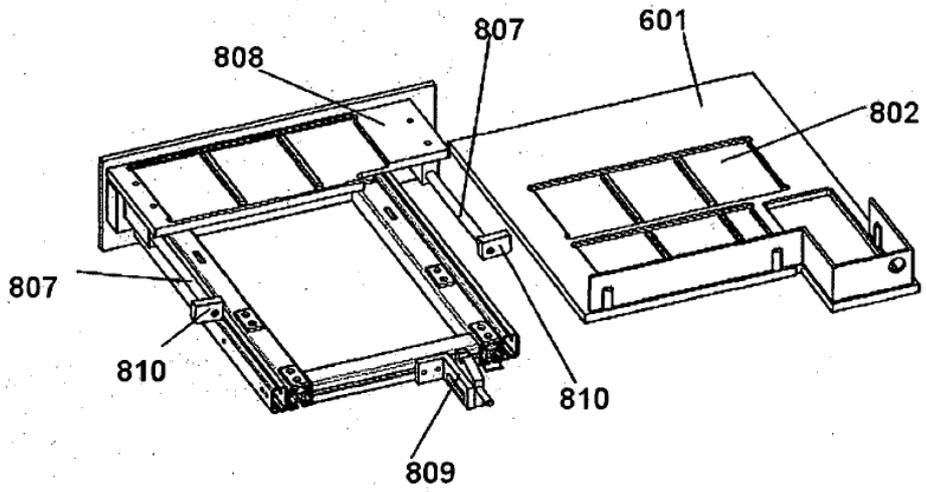


Fig. 15

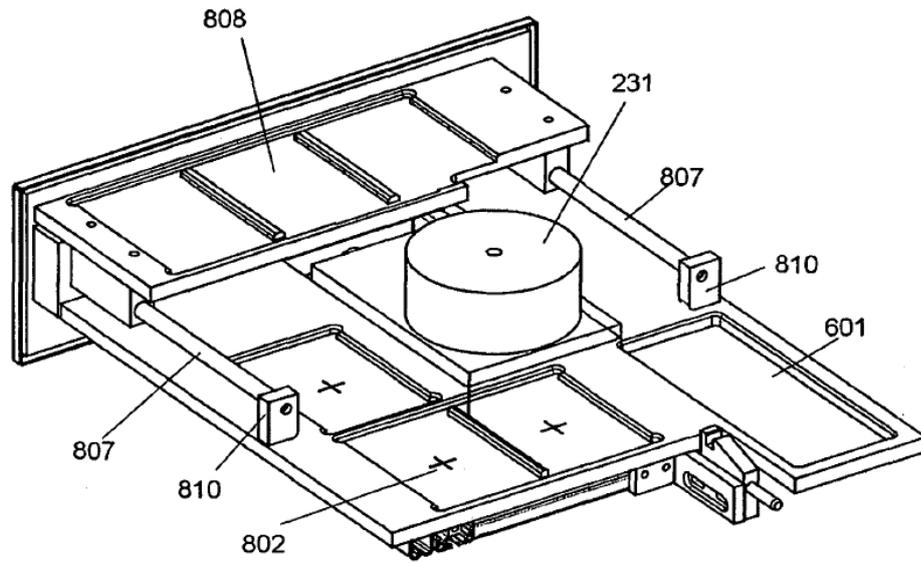


Fig. 16

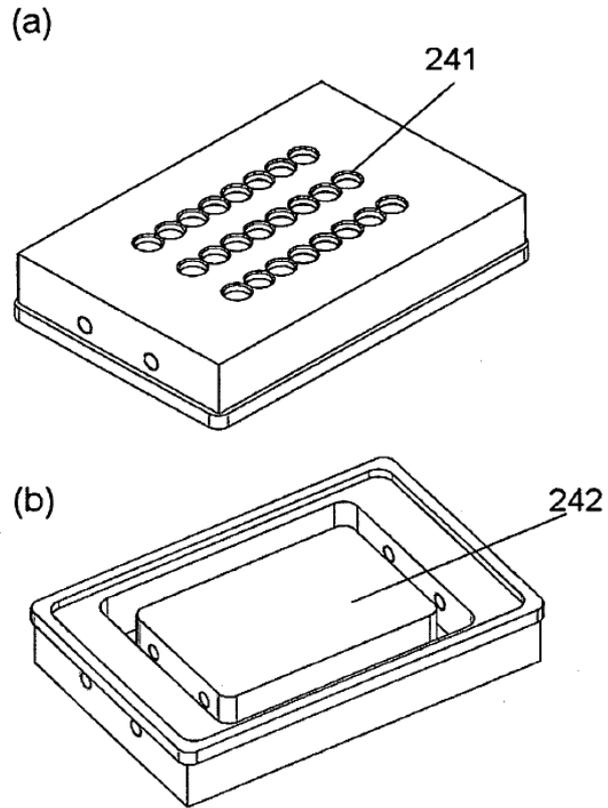


Fig. 17

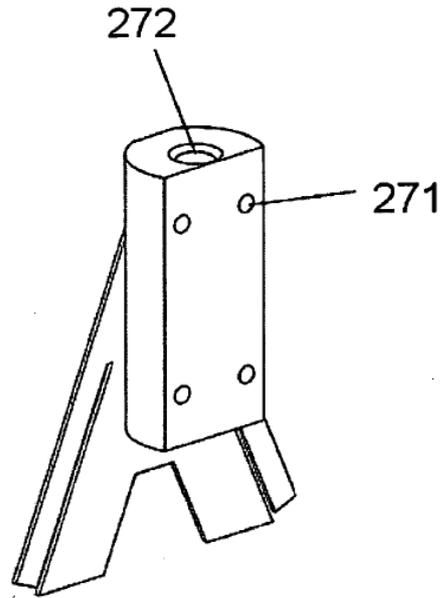


Fig. 18